

Über Komplexbildner der Chinolinreihe

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

RUDI GALL

aus Freiburg i. Br. (Deutschland)

BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1955



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über Komplexbildner der Chinolinreihe

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

RUDI GALL

aus Freiburg i. Br. (Deutschland)

BASEL

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1955

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 21. Juni 1955.

Prof. Dr. *L. Vonderschmitt*
Dekan.

Herrn *Rudi Gall* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 21. Juni 1955 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 21. Juni 1955 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

„Über Komplexbildner der Chinolin- und der Salicylreihe“
kann eingesehen oder entliehen werden:

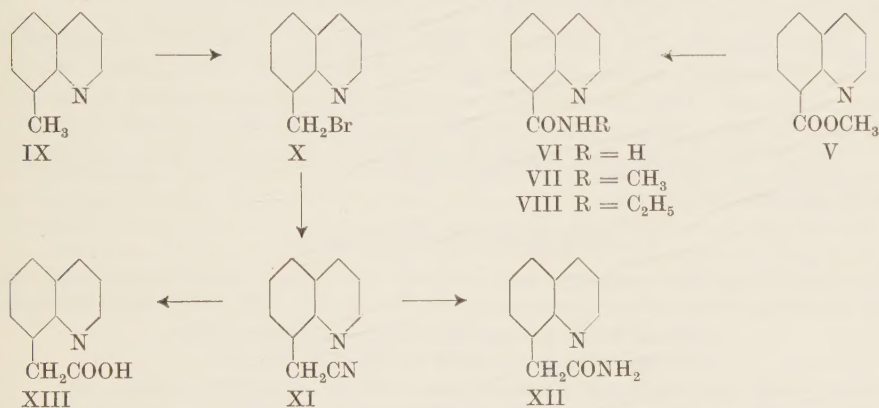
1. im Anorgan.-Chem. Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Über Komplexbildner der Chinolinreihe

1. Teil.

Im Verlauf unserer Untersuchungen über die biologischen Wirkungen von Komplexbildnern interessierten wir uns für einige Amide und substituierte Amide heterocyclischer Carbonsäuren, deren Darstellung und Eigenschaften wir im folgenden beschreiben.



Wir stellten durch Umsatz von Chinolin-8-carbonsäure mit Diazomethan deren Methylester (V) dar, dessen Umsatz mit wässrigem Ammoniak zum Amid VI, mit Methylamin zum Methylamid VII, mit Äthylamin zum Äthylamid VIII dieser Säure führte.

Schliesslich synthetisierten wir das Amid der Chinolin-8-essigsäure (XII)¹⁾. Wir stellten zunächst 8-Methylchinolin (IX) aus o-Toluidin mit Hilfe der *Clarke-Davis-Modifikation*²⁾ der *Skraup'schen* Reaktion in einer Ausbeute von 80% d. Th. her. Die Bromierung von IX zu X lässt sich nach *J. Höwitz & P. Nöther*³⁾ mit Brom-Bromwasserstoff und anschliessende thermische Zersetzung des primär entstandenen Hydrobromid-dibromids mit einer Ausbeute von ca. 40% d. Th. durchführen, wobei als Nebenprodukt ein im Kern bromiertes Derivat entsteht. Wir führten diese Seitenkettenbromierung mit N-Bromsuccinimid durch, eine Reaktion, die *Ng. Ph. Buu-Hoi*⁴⁾ – ohne

¹⁾ Diese Säure ist bisher lediglich in einem Patent erwähnt: Franz. P. 878024, C. 1943, II, 2317; Brit. P. 558774, Chem. Abstr. 41, 488 (1947).

²⁾ R. Manske, L. Marion & F. Leger, Can. J. Res. 20 B, 133 (1942); Chem. Abstr. 36, 6160 (1942); vgl. auch Org. Synth., Coll. Vol. I, 466 (1932).

³⁾ B. 39, 2705 (1906).

⁴⁾ A. 556, 1 (1944).

nähere experimentelle Daten mitzuteilen — für die Seitenkettenbromierung von Chinaldin, sowie von α - und γ -Picolin empfiehlt. Bei Lepidin lässt sie sich nach *K. N. Campbell, J. F. Ackermann & B. K. Campbell*¹⁾ mit ca. 43-proz. Rohausbeute durchführen, während wir bei der Bromierung von 1 g 8-Methyl-chinolin (IX) mit Bromsuccinimid unter Zusatz von Dibenzoylperoxyd²⁾ eine 60-proz. Reinausbeute erhielten. Bei grösseren Ansätzen empfiehlt es sich, ohne Peroxydzusatz, jedoch unter Belichtung³⁾ bei 70° zu arbeiten. Es wird so das bei höherer Temperatur zu beobachtende Auftreten von HBr- und Br₂-Dämpfen verhindert.

Als Nebenprodukt wurde bei dieser Bromierung eine kleine Menge des noch nicht beschriebenen 8-Dibrommethyl-chinolins erhalten, das zum bekannten Chinolin-8-aldehyd verseift werden konnte.

Der Umsatz des Bromids X zum Nitril der Chinolin-8-essigsäure (XI) wurde nach *R. G. Jones et al.*⁴⁾ durchgeführt. Das Nitril wurde einerseits mit alkalischem H₂O₂ zum entsprechenden Amid XII, andererseits mit methanolischem KOH zur freien Säure XIII verseift.

Über die biologische Wirkung der beschriebenen Verbindungen wird später berichtet.

Experimenteller Teil⁵⁾.

Chinolin-8-carbonsäure-methylester (V): Aus Chinolin-8-carbonsäure⁶⁾ mit ätherischer Diazomethan-Lösung als gelbes Öl vom Sdp. 129–131°/0,5 mm erhalten.

4,320 mg Subst. gaben 11,19 mg CO₂ und 1,91 mg H₂O

5,850 mg Subst. gaben 0,391 cm³ N₂ (23°; 729 mm)

C₁₁H₉O₂N Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48%

Gef. „ 70,66 „ 4,95 „ 7,39%

Chinolin-8-carbonsäure-amid (VI). Die Lösung von 1 g Ester V in 5 cm³ Methanol wurde mit 5 cm³ konz. Ammoniak mehrere Std. bei 0° stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert, mit wenig Eiswasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 750 mg (82%) Amid in farblosen Prismen vom Smp. 171–173°.

4,222 mg Subst. gaben 10,83 mg CO₂ und 1,80 mg H₂O

5,910 mg Subst. gaben 0,849 cm³ N₂ (24°; 748 mm)

C₁₀H₈ON₂ Ber. C 69,75 H 4,68 N 16,27%

Gef. „ 70,00 „ 4,77 „ 16,25%

Chinolin-8-carbonsäure-methylamid (VII). Die Lösung von 2 g Methylester V in 10 cm³ wässriger 40-proz. Methylaminlösung wurde mehrere Std. bei 0° stehengelassen und dann wie beim Amid VI aufgearbeitet: 1,5 g (76%) farblose Nadeln vom Smp. 52°.

5,450 mg Subst. gaben 0,727 cm³ N₂ (24°; 744 mm)

C₁₁H₁₀ON₂ Ber. N 15,05% Gef. N 15,01%

¹⁾ *Am. Soc.* **71**, 2905 (1949); zur Bromierung von Chinaldin mit N-Bromsuccinimid vgl. *M. Hasegawa, J. Pharm. Soc. Japan* **71**, 256 (1951); *Chem. Abstr.* **46**, 510 (1952).

²⁾ *H. Schmid & P. Karrer, Helv.* **29**, 573 (1946).

³⁾ *Ch. Meystre, L. Ehmann, R. Neher & K. Miescher, Helv.* **28**, 1252 (1945).

⁴⁾ *R. G. Jones, Qu. F. Soper, O. K. Behrens & J. W. Corse, Am. Soc.* **70**, 2843 (1948).

⁵⁾ Die Smp. sind unkorrigiert.

⁶⁾ *K. N. Campbell, J. F. Kerwin, R. A. La Forge & B. K. Campbell, Am. Soc.* **68**, 1844 (1946).

Chinolin-8-carbonsäure-äthylamid (VIII). Die Lösung von 3 g Ester V in 5 cm³ wässriger 70-proz. Äthylaminlösung wurde mehrere Std. geschüttelt, dann mit 10 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt und im Vakuum bei 100° eingengt. Aus der wässrigen Lösung wurden durch Extraktion mit Äther 2,11 g (66%) Äthylamid als gelbes Öl vom Sdp. 158–161°/0,6 mm isoliert.

4,480 mg Subst. gaben 0,548 cm³ N₂ (27°; 751 mm)

C₁₂H₁₂ON₂ Ber. N 13,99% Gef. N 13,80%

8-Methyl-chinolin (IX) wurde aus o-Toluidin¹⁾ in 80-proz. Ausbeute als farbloses Öl vom Sdp. 113–116°/15 mm erhalten.

8-Brommethyl-chinolin (X). a) Bromierung mit Peroxydzusatz: Die Lösung von 1,1 g IX in 20 cm³ CCl₄ wurde mit 1,37 g N-Bromsuccinimid und 20 mg Dibenzoylperoxyd zum Sieden erhitzt. Nach 30 Min. war alles umgesetzt, worauf die Lösung auf 0° abgekühlt und filtriert wurde. Der Rückstand wurde mit wenig kaltem CCl₄ gewaschen, das Filtrat mit eiskalter 2-n. NaOH geschüttelt und anschliessend mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit heissem Petroläther extrahiert, aus dem in der Kälte 1,3 g (76%) 8-Brommethylchinolin in farblosen Kristallen erhalten wurden. Aus Alkohol Nadeln vom Smp. 83–84°. Reinausbeute 60% d.Th. Misch-Smp. mit 8-Brommethyl-chinolin, das nach J. Howitz & P. Nöther²⁾ dargestellt wurde, ohne Depression.

b) Bromierung unter Belichtung: Die Lösung von 14,3 g 8-Methyl-chinolin (IX) in 200 cm³ CCl₄ wurde mit 17,8 g Bromsuccinimid versetzt und durch Belichten mit einer 60-W-Glühlampe von unten auf 70° erwärmt. Gleichzeitig wurde seitlich mit einer 80-W-UV-Lampe bestrahlt. Nach 1 Std. war alles umgesetzt. Aufarbeitung wie oben beschrieben lieferte 13,9 g (63%) 8-Brommethyl-chinolin in farblosen Kristallen vom Smp. 83–84°.

Aus dem Petrolätherextrakt erhielt man bei weiterem Eindampfen ca. 2,5 g 8-Dibrommethyl-chinolin in farblosen Kristallen vom Smp. 107–108° nach Umkristallisieren aus Ligroin.

6,225 mg Subst. gaben 0,242 cm³ N₂ (21°; 734 mm)

C₁₀H₇NBr₂ Ber. N 4,65% Gef. N 4,36%

Eine wässrige Suspension des Dibromids wurde 20 Min. zum Sieden erhitzt, wobei die Substanz sich löste. Dann wurde filtriert und das erkaltete Filtrat mit 2-n. NaOH alkalisch gemacht. Der farblose Niederschlag wurde in Äther aufgenommen, die Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus Wasser erhielt man so den Chinolin-8-aldehyd in farblosen Prismen vom Smp. 94–95°; Misch-Smp. mit einem nach F. Gialdi & R. Ponci³⁾ durch Oxydation von 8-Methylchinolin mit SeO₂ gewonnenen Präparat ebenso.

Chinolin-8-essigsäure-amid (XII). Eine Lösung von 1 g Chinolin-8-essigsäurenitril (XI; aus 8-Brommethyl-chinolin (X) nach R. G. Jones et al.⁴⁾ dargestellt) in 20 cm³ Aceton wurde mit 10 cm³ Perhydrol und sodann mit 10 cm³ 2-n. NaOH versetzt. Nach dem Nachlassen der O₂-Entwicklung wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Eiswasser versetzt, die ausgeschiedenen Kristalle wurden abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert: 500 mg (45%) Chinolin-8-essigsäure-amid in Form farbloser, hygroskopischer Prismen vom Smp. 119–121°.

3,670 mg Subst. gaben 0,481 cm³ N₂ (23°; 744 mm)

C₁₁H₁₀ON₂ Ber. N 15,05% Gef. N 14,79%

Chinolin-8-essigsäure (XIII). Die Lösung von 2,25 g des Nitrils XI und 10 g KOH in 50 cm³ Methanol wurde mehrere Std. — bis zum Aufhören der NH₃-Entwicklung — am Rückfluss gekocht. Die erkaltete Lösung wurde ausgeäthert und dann mit HCl auf pH 3–4 eingestellt. Die hierbei ausgefallene Säure wurde in Äther aufgenommen,

¹⁾ R. Manske, L. Marion & F. Leger, Can. J. Res. **20** B, 133 (1942); Chem. Abstr. **36**, 6160 (1942). ²⁾ L. c.

³⁾ Farm. Sci. e tec. (Pavia) **6**, 332 (1951); Chem. Abstr. **45**, 9117 (1951).

⁴⁾ L. c.

der 500 mg (20%) Chinolin-8-essigsäure hinterliess; aus Ligroin hexaedrische Kristalle vom Smp. 132–133°.

4,211 mg Subst. gaben 10,880 mg CO₂ und 1,812 mg H₂O

5,855 mg Subst. gaben 0,380 cm³ N₂ (22°; 733 mm)

C₁₁H₉O₂N Ber. C 70,58 H 4,85 N 7,48%

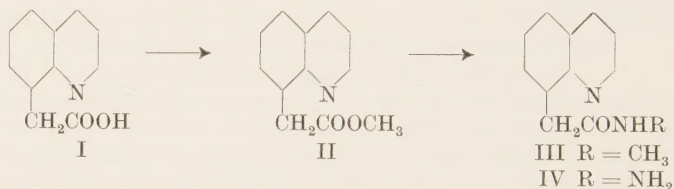
Gef. „ 70,51 „ 4,82 „ 7,24%

Die Analysen verdanken wir den mikroanalytischen Laboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel) und der Organischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen).

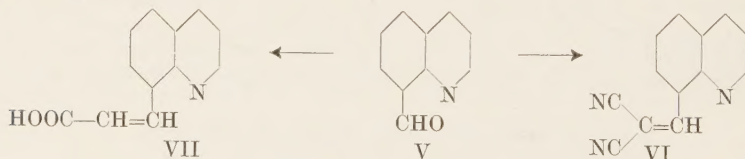
2. Teil.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichteten wir über einige Derivate der Chinolin-8-carbonsäure und der Chinolyl-(8)-essigsäure, von denen auf Grund ihrer Struktur die Fähigkeit zur Ausbildung von Metall-Chelat-Komplexen anzunehmen war. Im folgenden beschreiben wir die Synthese einiger weiterer 8-substituierter Chinolinderivate.

Ausgehend von der Chinolyl-(8)-essigsäure (I) stellten wir deren noch unbekannten Methylester II dar, der mit Methylamin das entsprechende Methylamid III, mit Hydrazinhydrat das Hydrazid IV ergab.



Aus Chinolin-8-aldehyd¹⁾ (V) gewannen wir durch Kondensation mit Malodinitril Chinolyl-(8)-methylenmalodinitril (VI)²⁾, durch Kondensation mit Malonsäure nach *Doebner*³⁾ die β -[Chinolyl-(8)]-acrylsäure (VII).



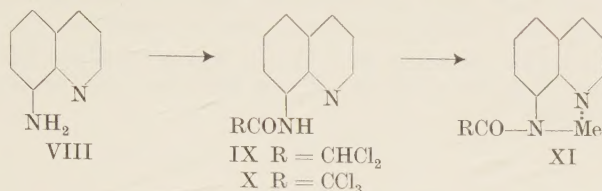
Schliesslich stellten wir noch das Dichlor- und das Trichlor-acetylderivat (IX bzw. X) des 8-Aminochinolins (VIII) her, von denen infolge der acidifizierenden Wirkung der Dichlor- und Trichlor-

¹⁾ B. Prijs, R. Gall, R. Hinderling & H. Erlenmeyer, *Helv.* **37**, 90 (1954).

²⁾ Vgl. A. Philipps, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 452 (1948).

³⁾ Vgl. A. Furst, H. Harper, R. Seiwald, M. Morris & R. Nevé, *Arch. Biochemistry Biophysics* **31**, 190 (1951); *Chem. Abstr.* **45**, 7572 (1951).

acetylgruppe die Bildung von Oxin-ähnlichen Metallkomplexen XI zu erwarten war. Beide Verbindungen ergeben tatsächlich mit Cu^{2+} sofort schwerlösliche, violett gefärbte Niederschläge.



Experimenteller Teil¹⁾.

Chinolyl-(8)-essigsäure-methylester (II) wurde aus der Säure I mit Methanol-Salzsäure²⁾ in 79-proz. Ausbeute als farbloses Öl vom Sdp. 176–179°/13 mm erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 71,62 H 5,51 N 6,96%
 Gef. „ 71,84 „ 5,41 „ 7,19%

Methylamid III. 1 g II wurde mit 5 cm³ wässriger 40-proz. Methylaminlösung mehrere Std. geschüttelt; die ausgeschiedenen Kristalle (800 mg; 80%) wurden in der Kälte abgenutscht und mit wenig Eiswasser gewaschen. Aus Petroläther farblose Prismen vom Smp. 146–149°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ Ber. N 13,99% Gef. N 14,02%

Hydrazid IV. 1 g II wurde mit 0,5 cm³ Hydrazinhydrat kurz erhitzt. Nach Zusatz von wenig abs. Äthanol wurde 2 Std. am Rückfluss gekocht, dann im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt so 800 mg (80%) IV in farblosen Kristallen, die bei 135° zu Nadeln vom Smp. 156–158° sublimieren.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ Ber. N 20,88% Gef. N 20,53%

Chinolyl-(8)-methylenmalodinitril (VI). Zu 2,2 g Chinolin-8-aldehyd (V) in 50 cm³ Äthanol gab man 1 g Malodinitril, wobei sich die Lösung tiefrot färbte. Nun wurde einige Min. auf dem Wasserbad erhitzt, das schwerlösliche Kondensationsprodukt (2,05 g) abgenutscht und aus Ligroin umkristallisiert. Rote Kristalle vom Smp. 167–174°.

$\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_3$ Ber. N 20,48% Gef. N 20,42%

β -[Chinolyl-(8)]-acrylsäure (VII). Die Lösung von 2,15 g Chinolin-8-aldehyd (V) und 1,7 g Malonsäure in 12 cm³ Pyridin wurde nach Zusatz einiger Tropfen Piperidin 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit 2-n. NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der beim Ansäuern der wässrigen Lösung erhaltene Niederschlag wurde aus Wasser-Alkohol umkristallisiert. Man erhielt so 2,25 g (83%) VII in farblosen Prismen vom Smp. 186–188°.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ Ber. N 7,03% Gef. N 6,84%

8-Dichloracetyl-amino-chinolin (IX). 2 g 8-Amino-chinolin (VIII)³⁾ in 10 cm³ Aceton wurden bei 0° unter Rühren mit 2,5 g Dichloracetylchlorid versetzt; die festgewordene Masse wurde mit verd. Sodalösung neutralisiert und abgenutscht. Der getrocknete Rückstand (3 g) wurde mit heissem Ligroin unter Zusatz von Aktivkohle extrahiert. Die beim Abkühlen des Ligroin-Extrakts ausgefallenen Kristalle wurden aus Alkohol farblos erhalten. Smp. 99–101°.

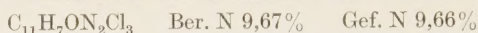
$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ON}_2\text{Cl}_2$ Ber. N 10,98% Gef. N 11,25%

¹⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

²⁾ Vgl. R. G. Jones, Qu. F. Soper, O. K. Behrens & I. W. Corse, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2843 (1948).

³⁾ C. & R. Le Fevre, J. chem. Soc. **1935**, 1470; R. Dikshoorn, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **48**, 147 (1929).

8-Trichloracetyl-amino-chinolin (X) wurde analog aus 2 g VIII und 3 g Trichloracetylchlorid erhalten. Aus Alkohol farblose Kristalle vom Smp. 85°.



Beim Zusatz einer wässrig-alkoholischen Kupferacetatlösung zu alkoholischen Lösungen von IX und X erhielt man sofort violette Niederschläge.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt (E. Thommen).

Curriculum vitae

Am 25. Februar 1924 wurde ich, *Rudi Gall*, in Freiburg i. Br. geboren als Sohn des Zahnarztes Heinrich Gall, von Wien (Österreich), und dessen Ehefrau Luise, geb. Dörr.

Nach Besuch der Volksschule von 1930–1935 trat ich im Frühjahr 1935 in das Realgymnasium Freiburg ein, dem ich bis zur vorzeitigen Einberufung zum Militärdienst im Herbst 1942 angehörte.

Nach Kriegsende nahm ich an einem propädeutischen Kurs der Universität Freiburg teil und legte im Frühjahr 1946 die Maturitätsprüfung ab.

Zum Sommersemester 1946 immatrikulierte ich mich mit dem Hauptfach Chemie an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Freiburg, der ich bis zum Wintersemester 1949/50 angehörte.

Im Sommersemester 1949 bestand ich bei Herrn Prof. Dr. H. Staudinger die Diplomchemiker-Vorprüfung in anorganischer Chemie sowie in den Nebenfächern Physikalische Chemie und Physik.

Seit dem Sommersemester 1951 setzte ich an der Universität Basel das Studium unter Leitung von Herrn Prof. Dr. T. Reichstein fort und bestand im September 1952 das Vorexamen in organischer Chemie.

Die Prüfungen in den Nebenfächern Physikalische Chemie, Mineralogie und Physik bestand ich im Mai 1951, Juni 1952 und Juni 1954.

Die vorliegende Dissertation begann ich im Wintersemester 1952/53 unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, dem ich für seine Ratschläge und das mir erwiesene Wohlwollen bestens danke.

Auch den Herren P. D. Dr. S. Fallab und Dr. B. Prijs danke ich für anregende Diskussionen.

Im Verlauf meiner Studien besuchte ich Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren:

An der Universität Freiburg: Brauer, Gentner, Görtler, Hesse, Mecke, Schneiderhöhn, Staudinger und Westphal.

An der Universität Basel: Baldinger, Brenner, Grob, Huber, W. Kuhn, Reichstein, Reinhard, Schlittler und Wizinger.

